SIEMENS

OQNM 17

体外診断用医薬品

シスタチン C キット

N- ラテックス シスタチンCキット
N Latex Cystatin C

※※ 2015 年 5 月改訂（第 3 版）
※ 2013 年 4 月改訂（第 2 版）

製造販売承認番号：21600AMY00144000

（IFCC準拠）

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【全般的な注意】
- 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
- 本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
- 添付文書に記載されている以外の使用方法については保証しません。
- 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
- 試薬には、ヒト由来成分が含まれており、感染の危険がありますので感染性のあるものとして取り扱ってください。

【形状・構造等(キットの構成)】
1. ラテックスシスタチンC試薬　2mL×3バイアル
   N Cystatin C Reagent
   抗ヒトシスタチンCウサギポリクローナル抗体吸着ポリスチレン粒子
2. 補助試薬A　0.5mL×3バイアル
   N Cystatin C Supplementary Reagent A
   アジ化ナトリウム ＜1g/L
3. 補助試薬B　1.6mL×1バイアル
   N Cystatin C Supplementary Reagent B
   アジ化ナトリウム ＜1g/L
4. シスタチンCコントロールレベル1　1mL×3バイアル
   N Cystatin C Control Level 1
   アジ化ナトリウム ＜1g/L
5. シスタチンCコントロールレベル2　1mL×3バイアル
   N Cystatin C Control Level 2
   アジ化ナトリウム ＜1g/L

【使用目的】
血清又は血漿中のシスタチンCの測定（腎機能障害の診断の補助）

【測定原理】
ラテックスネフェロメトリー法
抗ヒトシスタチンC抗体吸着ポリスチレン粒子は検体中のシスタチンCと凝集します。その凝集塊をネフェロメトリーにより散乱強度として測定します。検体中の蛋白濃度は散乱強度に比例し、濃度既知の標準液から得られた検量線より求められます。

【操作上の注意】
1. 測定試料の性質、採取法
   - 検体はヒト血清、ヘパリン加血漿で、できるだけ新鮮なものか又は凍結保存されていたものを使用ください。血清及び血漿検体を保存する場合は2～8℃で7日間保存可能です。採血後24時間以内に凍結し、凍結融解を繰り返さなければ、－20℃以下で3ヶ月間保存可能です。
   - 凍結検体は室温に戻してから使用ください。
   - 血清検体は完全に凝固させてから分離し、フィブリンがまったく残らないようにしてください。
   - 脂肪分が浮遊した検体や凍結融解後の濁った検体は、遠心処理（15,000 x g ／10 分間）を行ってから使用ください。
2. 妨害物質・妨害薬剤
   - リウマトイド因子による妨害は、N補助試薬の使用により抑制されます。
   - 検体の濁りや浮遊物は本法を妨害する可能性がありますので、測定前に遠心分離し取り除いてください。遠心分離（15,000 x g/10分間）で脂肪分や濁りが取り除けない検体は測定に使用しないでください。
   - シクロスポリン・タクロリムス・シロリムス・ミコフェノール酸・アザチオプリンなどの免疫抑制剤は、測定に影響を及ぼしませんでした。
   - 移植患者の治療に用いられているモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体の影響は検討していません。
   - 甲状腺機能障害はシスタチンC濃度やクレアチニン濃度に影響することがあります。よって腎機能は患者によっては、イオタラメート クリアランス法のような別の方法で評価ください[5]。
3. その他
   本品は、BNシステム［BNプロスペック、ベーリング ネフェロメータ Ⅱ（以下BN Ⅱ）］の専用試薬です。

【用法・用量(操作方法)】
1. 試薬の調製法
   - ラテックスシスタチンC試薬は、そのまま使用できます。使用前に静かに振盪混和ください。
   - 補助試薬A 1バイアル（0.5mL）に補助試薬B0.5mLを添加し軽く振盪混和し、補助試薬とします。
   - シスタチンCコントロール レベル1及びレベル2の各バイアルを1mLの精製水で溶解し、十分に混和し、少なくとも30分間放置し、使用します。
   - 別売りのN-希釈液を用意します。
   - 別売りのN-蛋白スタンダードUY（J） 1バイアルを0.5mLの精製水で溶解し、十分に混和し、少なくとも30分間放置し、使用します。
2. 試薬の保存条件と安定性
   - 試薬は、すべて未開封で2～8 ℃に保存した場合、ラベルに記載されている使用期限まで安定です。
   - 開封後、若しくは溶解後の安定性
     ラテックスシスタチンC試薬：2週間
     溶解後のシスタチンCコントロール レベル1及びレベル2：4週間
     補助試薬B：12週間
     調製した補助試薬：2週間
   - 使用後は速やかにキャップをして、2～8℃で密封して微生物等のコンタミがないよう保存ください。
   - 試薬は凍結しないでください。
   - BNシステムで使用する場合、1日約8時間の搭載で5日間安定です。機器搭載後の安定性は、機器の種類や施設の環境に依存します。詳細は、BN Ⅱ及びBNプロスペックの取扱説明書を参照ください。
3. 必要な器具・器材・試料等
   - BNシステム(BNプロスペック、BNⅡ)
     機器の消耗品は、BNシステムの取扱説明書を参照ください。
   - N-蛋白スタンダードUY(J)（品目コード：OQLV05）
   - N-希釈液（品目コード：JP00083、JP00084）
   - SCSクリーナー（品目コード：OQUB195）
4. 操作法
   ⑴機器の操作法はBNシステムの取扱説明書を参照ください。
   ⑵精製水で溶解した試薬は、少なくとも30分間放置してから使用ください。
   ⑶2～8℃に保存されていた検体と試薬はそのまま使用することができます。
   ⑷試薬及び検体を機器にセットし、あらかじめBNシステムに搭載されているアッセイプロトコール（機器のマニュアルとソフトウエアに規定されています）に従って測定を開始します。続く全ての操作ステップはBNシステムにより自動的に行われます。
   ⑸N-蛋白スタンダードUY（J）の希釈はBNシステムによりN-希釈液を使用して自動的に行われ、マルチポイントの検量線が作成されます。希釈されたスタンダードは、4時間以内に使用ください。作成された検量線は、2週間有効です。検量線はシスタチンCコントロールレベル1及びレベル2の測定結果が範囲内であれば、使用できます。試薬のロット変更時には必ず検量線を作成ください。実際の測定範囲はN-蛋白スタンダードUY（J）の各ロットのタンパク濃度に依存します。代表的な数値は、BNシステムの取扱説明書を参照ください。
   ⑹検体は、N - 希釈液で自動的に100倍に希釈されます。希釈された検体は、4時間以内に測定ください。測定レンジに入らない検体は、高希釈倍率又は低希釈倍率で再測定されます。BNシステムのソフトウエアは異なる希釈倍率での再測定が可能です。詳細はBNシステムの取扱説明書を参照ください。
   ⑺結果の算出はBNシステムにより、mg/L又は使用者が選択した単位で自動的に求められます。
5. 精度管理
   試薬開封時と測定毎にシスタチンCコントロールレベル1及びレベル2を必ず測定ください。コントロールは、検体同様に測定、評価ください。表示値及び範囲は、ラベルに記載されています。BNプロスペックシステム上で割り当てられた数値は、ロットデータディスク（コード番号OVLP）から、システムに読み込まれます。範囲は、表示値±20%です。表示濃度は検査室間の精密性や分析バイアスの品質管理を目的として用いられます。もしも精密性の管理に用いられる場合は、使用者はあらかじめ目標とする濃度及び限界を設定ください。
   コントロール値が範囲外であれば、再測定ください。再測定しても範囲外ならば、新しい検量線を作成ください。原因が確認され修正されるまで測定値を決定しないでください。

【測定結果の判定法】
※1. 参考基準範囲
   腎疾患の履歴のない健常人413人（男性194人、女性219人、年齢1歳から78歳）よりノンパラメック法で中央値95%信頼区間で求めた基準範囲は0.62～1.11mg/Lでした。基準範囲は母集団に影響されますので、各施設で独自に設定ください。
2. 判定上の注意
   マトリックス効果のため、検査室間試験検体及び対照検体の測定値が、他の方法で得られた値と異なる場合があります。このため測定法別の目標値を設定して判定する必要があります。

【臨床的意義】
シスタチンCは分子量13,250のプロテアーゼ抑制物質で、全ての有核細胞で形成されます[1,2]。生成速度が一定で、健常腎で自由に濾過されるので、このタンパクは腎機能の優れたマーカーとなります。血清シスタチンC濃度は、ほぼ全て糸球体濾過率に依存しています[3,4]。糸球体濾過率（GFR）の減少によってシスタチンC濃度が上昇します。シスタチンCは、筋肉量や栄養状態などクレアチニン値に影響する因子によって影響されません。また、クレアチニン値の上昇はGFRが約50%以下まで低下しないと明らかになりません。

【性能】
1. 性能
   ⑴感度
   シスタチンC濃度0.004mg/L（100倍希釈時の実濃度）の標準液を測定したときの散乱強度はブランクを測定したときの散乱強度より40ビット*以上高くなります。
   ＊ネフェロメータより出力される散乱強度を表す単位
   ⑵正確性
   シスタチンC濃度既知の低・中・高の3濃度の管理用検体を測定するとき、

既知濃度の85～115%です。

⑶同時再現性

シスタチンC濃度の異なる2種類の検体を各々3回同時に測定するとき、測定値のCV値は10%以下です。

⑷測定範囲(例示)

0.27～9.4 mg/L

詳細はBNシステムの取扱説明書を参照ください。

※※2. その他のデータ

⑴感度

本法の分析感度は、検量線の下限値により設定されるので、N-蛋白スタンダードUY(J)の蛋白濃度に依存します。一般的な検出限界は、0.05mg/Lです。N-希釈液を20回測定した平均シグナルの+2SDから計算した分析感度は0.006mg/Lです。

⑵特異性

使用されている抗体の交差反応性は報告されていません。

⑶精密性

シスタチンCコントロールレベル1とレベル2で、3つのプール血清と3つのプール血漿(1.0～8.4mg/L)を測定しました。各測定試料はBNシステムで1日2回20日間2重測定を行いました。

検体	平均値 (mg/L)	同時再現性 CV (%)	機器間／施設間 CV (%)
シスタチンCコントロールレベル1	1.1	2.6	2.9
シスタチンCコントロールレベル2	2.1	2.4	2.9
プール血清　1	1.0	2.6	2.6
プール血清　2	2.7	2.6	4.3
プール血清　3	8.4	1.7	2.9
プール血漿　1	1.0	3.2	3.2
プール血漿　2	3.0	1.5	3.4
プール血漿　3	7.6	2.5	2.7

⑷相関性

698検体(シスタチンC濃度 最高 8.89mg/L)をBNⅡで測定しました。本品(y)とクレアチニン測定法(x)との相関性は次の通りです。

	Passing Bablok回帰	相関係数	N
施設A	1.0226x+0.5147	0.8911	100
施設B	1.2231x−0.1600	0.8326	499
施設C	1.1047x−0.0652	0.8434	99

⑸感度と特異性

GFRの評価のためイオタラメート クリアランス法を行っている患者500人を対象としました。そのうち363人(73%)にイオタラメート クリアランス結果による異常なGFRが見つかりました。検体はクレアチニン測定法とも比較しました。本品とクレアチニン法は、類似した性能を示しました(p=0.170)。本品の特異性は82%で、クレアチニン法は88%でした。本品は、クレアチニン法に比べ有意に高い感度を示しました。本品は94%、クレアチニン法は81%(p<0.001)でした。

シスタチン C	値 (%)	95% 信頼範囲 (%)
診断感度	94	(91:96)
診断特異性	82	(76:89)
陽性反応適中度	93	(91:96)
陰性反応適中度	83	(77:89)
クレアチニン	値 (%)	95% 信頼範囲 (%)
診断感度	81	(77:85)
診断特異性	88	(83:94)
陽性反応適中度	95	(92:97)
陰性反応適中度	64	(57:71)

⑹シスタチンC測定結果のeGFR値への変換

専門家は、臨床検査室が腎臓機能マーカーの分析値と共に糸球体濾過量の予測値(eGFR)も報告することを勧めています[6-8]。いくつかあるシスタチンC値からeGFR値への変換式(体表面積による補正済み：mL/min/1.73m² 及び 補正なし：mL/min)のうち、Grubb et al. のCAPA式[9]及びKDIGOガイドライン(2012　CDK-EPI)[6]を以下に示します。

Grubb et al.[9] CAPA式

$eGFR\ (mL/min/1.73m^2) = 130 \times CysC^{-1.069} \times age^{-0.117} - 7$

KDIGOガイドライン(2012　CDK-EPI)[6]

CysC ≦0.8の場合

$eGFR\ (mL/min/1.73m^2) = 133 \times (CysC/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{age}$

(x 0.932(女性の場合))

CysC > 0.8の場合

$eGFR\ (mL/min/1.73m^2) = 133 \times (CysC/0.8)^{-1.3289} \times 0.996^{age}$

(x 0.932(女性の場合))

60歳患者について、CAPA式により本品の測定値をeGFR値に変換した結果を次に示しました。

結果は、CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE USED BY KDIGO[6]の慢性腎臓疾患(CKD)ステージに従い分類しました。

ステージ	詳細	GFRレンジ (mL/min/1.73m²) (CAPA式による)	本品による測定値 (mg/L)
1	腎症はあるが機能は正常以上	≧90	<0.84
2	軽度低下	60～89	0.85～1.19
3a	軽度から中等度低下	45～59	1.20～1.51
3b	中等度から高度低下	30～44	1.52～2.09
4	高度低下	15～29	2.10～3.42
5	腎不全	<15	>3.43

CAPA式の実用性は、イヌリンの腎臓又は血漿クリアランス、又はイオヘキソールの血漿クリアランスの結果、様々なGFR値をもつ4,690人について検討しました。

注意：〔2.その他のデータ〕に記載されているデータは、代表的な結果であり、本品の仕様を示すものではありません。

3. 較正用の基準物質(標準物質)

ERM®-DA471/IFCC

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上(危険防止)の注意
   - 試料(検体)はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
   - 試薬にはヒト由来成分が含まれています。原料は、EU又は米国で承認された検出法により、HIV1及び2、HBV、HCVに対し陰性を示したものを用いていますが、どのような方法も完全とは言えませんので、使用時には感染の危険性があるものとして取扱い上の注意を守り、皮膚に触れたり飲み込んだりしないでください。
   - 試薬はアジ化ナトリウム(<1g/L)を含んでいますので、誤って飲み込んだり皮膚や粘膜にふれないようにしてください。もし、皮膚に付着した場合は、多量の水で洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。
2. 使用上の注意
   - 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
   - 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
   - 本品は、BNシステムで最適な性能及び仕様に沿った使用ができることを確認しています。使用者が行った変更は本品の性能や測定結果に影響することがあるので保証できません。添付文書やアプリケーションシートに記載されている以外の操作方法や試薬の使用の変更の確認は、使用者の責任において行ってください。
3. 廃棄上の注意
   - 試料(検体)中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具などは適当な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
   - 保存剤としてアジ化ナトリウム(<0.1%)を含んでいます。アジ化ナトリウムは銅や鉛等の重金属と反応して爆発性のアジ化塩を形成することがありますので、廃棄の際は各法令に従いゆっくりと大量の水で洗い流してください。
   - 残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。
   - 試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法：2～8℃

有効期間：18ヶ月(使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

1. ラテックスシスタチンC試薬 2mL×3バイアル
2. 補助試薬A 0.5mL×3バイアル
3. 補助試薬B 1.6mL×1バイアル
4. シスタチンCコントロールレベル1 1mL×3バイアル
5. シスタチンCコントロールレベル2 1mL×3バイアル

※※【主要文献】

1. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 97-101.
2. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function–a review. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 389-95.
3. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992; 38 Suppl 1: S20-7.
4. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000;36: 29-34.
5. Manetti L, Pardini E, Genovesi M et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. J Endocrinol Invest 2005;28:346-9.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney International Supplements 2013; 3 (1), S1–150.
7. Mathew TH; Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerularfiltration rate: a position statement. Med J Aust 2005;183:138-41.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089-100.
9. Grubb et al.: Generation of a New Cystatin C–Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. Clin Chem. 2014;60:974-986.

【問い合わせ先】

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

カスタマーケアセンター

TEL：03-3493-8400

製造販売元

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

※ 東京都品川区大崎1-11-1

ゲートシティ大崎ウエストタワー

DL-113-066C

(OQNMG17C11 Rev.02)